

Manejo del Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal para Gastroenterólogos y Hepatólogos



Stephen A. Harrison, MD
Chief of Hepatology
Division of Gastroenterology and Hepatology
San Antonio Military Medical Center
Fort Sam Houston, Texas

G&H ¿Qué es el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal, y cuál es su prevalencia en adultos y niños?

SH El Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal (LAL-D) es una enfermedad de depósito lisosomal autosómica recesiva que fundamentalmente se basa en la acumulación sistémica de ésteres de colesterol y triglicéridos en el lisosoma celular. Esta enfermedad se caracteriza por la afectación multiorgánica, que incluye el hígado, bazo, sistema cardiovascular, y, en cierta medida, el sistema gastrointestinal. De acuerdo con estudios como el realizado por Bernstein y sus colegas, aproximadamente el 87% de los pacientes presentan manifestaciones en más de 1 órgano, con afectación hepática en el 86%, afectación cardiovascular en un 87%, la afectación del bazo en el 36%, y la afectación gastrointestinal (dolor abdominal, mala absorción, sangrado gastrointestinal) en un 22%.

El Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal se puede diferenciar en 2 fenotipos. Uno de ellos es la **Enfermedad de Wolman**, que afecta a los bebés y es de consecuencias fatales; la muerte se produce normalmente durante los 12 primeros meses de vida. La otra expresión fenotípica de la enfermedad se manifiesta con menos rapidez y afecta tanto a niños como adultos jóvenes. Por desgracia, una vez que los síntomas se desarrollan, un porcentaje significativo de pacientes puede experimentar la progresión de la fibrosis hepática con cirrosis, o la necesidad de un trasplante de hígado dentro de los 3 años siguientes al inicio de los síntomas.

La edad media de la primera manifestación es de 5 años, aunque se ha reportado la enfermedad desde el nacimiento hasta la edad de 68 años. La mayoría de los pacientes, aproximadamente el 39%, tienen su primera manifestación entre las edades de 2 y 5 años.

Sin embargo, todavía no es completamente conocido con qué frecuencia se produce la enfermedad. Sabemos que su **prevalencia** varía en función de su origen étnico y ubicación geográfica. Los estudios han reportado diversas estimaciones de prevalencia, que va de 1 cada 130.000 personas hasta de 1 cada 300.000 personas. Parece que la presencia de mutaciones del gen de la lipasa ácida lisosomal conocidas predice una mayor incidencia que en la población general.

G&H Para los gastroenterólogos y hepatólogos ¿qué es importante tener en cuenta a la hora de ver a los pacientes con Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal?

SH Los adultos jóvenes con la enfermedad por lo general tienen transaminasas elevadas, especialmente la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), y a menudo se han sometido a una biopsia hepática después de que una ecografía haya sugerido la presencia de grasa en el hígado. La biopsia hepática demuestra esteatosis microvesicular y, a menudo, fibrosis. Esto puede confundir al clínico con la **enfermedad de hígado graso no alcohólico** (EHGNA) ya que los síntomas se presentan casi de la misma manera en la misma población de pacientes. Actualmente, EHGNA es una epidemia en los Estados Unidos, ya que se presenta en aproximadamente el 30% a 40% de la población adulta. Al igual que el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal, EHGNA puede estar asociada con elevaciones similares en las aminotransferasas séricas y hallazgos sugestivos de hígado graso en las imágenes. Además, algunas de los síntomas asociados con EHGNA también se observan en el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal, predominantemente dislipidemia, con un colesterol elevado de lipoproteína de baja densidad (LDL) y un colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Sin embargo, en los pacientes con hígado graso no alcohólico, la mayoría de la esteatosis hepática será macrovesicular, en lugar de **microvesicular**, que se observa con mayor frecuencia en el LAL-D.

Además, los pacientes con Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal pueden tener **enfermedad de las arterias coronarias aterosclerótica significativa**, que también se puede verse en la EHGNA. De hecho, la principal causa de muerte de un paciente con hígado graso no alcohólico es la enfermedad cardiovascular, con un estudio reciente realizado por el Dr. Angulo y sus colegas sugieren que la enfermedad cardiovascular es la causa de la muerte en el 38% de los pacientes con hígado graso no alcohólico.

G&H ¿Cuál es la fisiopatología del Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal?

SH La **lipasa ácida lisosomal** es una enzima que procesa los ésteres de colesterol y triglicéridos en los hepatocitos de los individuos. Normalmente, el LDL se toma a través del receptor de LDL y se transporta a los lisosomas dentro de la célula. Allí, los ésteres de colesterol se descomponen por la lipasa ácida lisosomal en pre colesterol y los ácidos grasos libres (AGL), que son liberados para la construcción de la membrana, almacenamiento de energía, y moléculas de señalización. En el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal, cuando el LDL es tomado por el receptor de LDL y se transporta al lisosoma, se hincha el lisosoma y agranda con exceso de ésteres de colesterol y triglicéridos. Esto se debe a que la lipasa ácida lisosomal no es lo suficientemente abundante como para descomponer los ésteres de colesterol y triglicéridos. Por lo tanto, el colesterol y los ácidos grasos libres no son liberados. Además, los hepatocitos también regulan al alza la síntesis y envasado de colesterol, que libera aún más colesterol como resultado. En última instancia, el LDL se deposita en los hepatocitos, macrófagos y la pared endotelial, que puede conducir a manifestaciones clínicas de enfermedades del corazón y el hígado, así como la inflamación del bazo y manifestaciones intestinales.

G&H ¿Cuándo se debería comprobar si los pacientes están afectados por el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal?

SH Esta es una pregunta que todavía estamos tratando de responder. Una de las maneras de abordar este problema es poner a prueba los pacientes que presentan transaminasas elevadas, hepatomegalia y/o esplenomegalia, que la ecografía sugiera un hígado graso, colesterol LDL superior a 130 mg/dL en niños o superior a 160 mg/dl en adultos, o colesterol HDL inferior a 45 mg/dl en los adultos y niños. No es necesario examinar a todos los pacientes que tengan alguna de estas características, pero cuantos más síntomas tenga el paciente, mayor es la probabilidad de un resultado positivo de la prueba. Cualquier paciente bajo sospecha puede ser comprobado con un simple análisis de sangre de diagnóstico enzimático que se pueden enviar a varios laboratorios. Si el resultado de la prueba es que la actividad de la lipasa ácida lisosomal es indetectable, confirma el diagnóstico de Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal. Si, por otra parte, la actividad de la lipasa ácida lisosomal está alrededor del rango de referencia, la enfermedad puede ser descartada.

G&H ¿Se requiere realizar biopsia hepática para llegar al diagnóstico o evaluación de estos pacientes?

SH Una biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico, aunque puede ser útil en la comprobación y seguimiento de la progresión de la enfermedad una vez que se confirma el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal. Sin embargo, es importante recordar que muchas de las características observadas en la biopsia hepática no son exclusivas de Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal. Los pacientes con la enfermedad confirmada deben ser seguidos por la gravedad de la enfermedad debido a que la mayoría tendrá fibrosis en el momento del diagnóstico. En el futuro, se espera que haya pruebas no invasivas para seguir a estos pacientes, como la ecografía con FibroScan (Echosens) o la elastografía por resonancia magnética.

G&H ¿Cuáles son las opciones actuales de tratamiento para estos pacientes?

SH Históricamente, el tratamiento ha sido sintomático. Los médicos han tendido a tratar el colesterol alto con estatinas y restricciones en la dieta. También se ha probado el trasplante de células madre Hematopoiéticas. Sin embargo, ninguna de estas terapias resuelve la patología subyacente de la enfermedad, y se han realizado estudios aunque no bien controlados que demuestran que la terapia de apoyo es segura o efectiva en el Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal.

Recientemente, la US Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó el uso de sebelipase alfa (Kanuma, Alexion), un éster de colesterol hidrolítico lisosomal y triacilglicerol, enzima específica indicada para el tratamiento de la Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal. Para niños menores de 6 meses, se puede administrar por vía intravenosa en dosis de 1 mg/kg una vez por semana como una dosis inicial y, en pacientes que no logran una respuesta clínica óptima, incrementar a 3 mg/kg una vez por semana. En los pacientes pediátricos y adultos, la dosis es de 1 mg/kg por infusión intravenosa cada dos semanas.

G&H ¿Qué investigación se ha llevado a cabo de este medicamento?

SH El estudio en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego ARISE (Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy) se realizó en niños y adultos con Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal. Los participantes del estudio fueron asignados al azar a 1 mg/kg cada dos semanas (n=36) o placebo (n=30) durante 20 semanas y posteriormente una extensión del ensayo abierto (aún en curso) en la que todos los participantes recibieron el fármaco a 1 mg/kg cada dos semanas. Los pacientes que recibieron el fármaco tenían mayores reducciones de ALT de base (la variable principal) que los pacientes que recibieron placebo. El cambio medio fue de aproximadamente 50 U/L y se vio en las primeras 4 semanas del estudio. Cuando el grupo de placebo cambió al grupo de ensayo abierto después de 20 semanas, sus niveles de enzimas no habían caído; sin embargo, a las 8 semanas de la terapia, las enzimas de los pacientes habían casi alcanzado los niveles del grupo que había recibido tratamiento desde el inicio del estudio.

Además, hubo una disminución de aproximadamente 28% en el colesterol LDL en la comparación de la semana 20 con una disminución del 6% en el grupo placebo ($P < 0,001$), así como mejoras en el colesterol HDL en el grupo de tratamiento. La resonancia magnética encontró que los pacientes tratados con el fármaco tenían mayores reducciones de base en el contenido de grasa en el hígado que los tratados con placebo (también significativos en la semana 20).

Sin embargo, no sabemos los resultados a largo plazo de los pacientes tratados con esta terapia, por lo que en estos pacientes todavía se están siguiendo la extensión abierta del ensayo.

G&H ¿Qué efectos adversos y contraindicaciones están asociados con este tratamiento?

SH Sebelipase alfa es una lipasa ácida lisosomal recombinante humana. Debe evitarse en pacientes con hipersensibilidad a los huevos o productos derivados del huevo, ya que se produce en las claras de huevo de gallinas genéticamente modificadas. Además, en los ensayos clínicos, aproximadamente el 3% de los pacientes experimentaron anafilaxia, molestias en el pecho, dispepsia, y erupción cutánea. Estos efectos adversos se produjeron entre la sexta infusión y 1 año después del inicio del tratamiento. Además, aproximadamente el 20% de los pacientes experimentaron signos o síntomas que se cree están relacionadas con una reacción de hipersensibilidad. La mayoría ocurrió dentro de las 4 horas de la infusión.

Otros efectos adversos relacionados con el fármaco incluyen diarrea, vómitos, fiebre, rinitis, anemia, tos, nasofaringitis, y urticaria, que se produjo en al menos el 30% de los pacientes con enfermedad progresiva en los primeros 6 meses de vida (enfermedad de Wolman); Además, dolor de cabeza, fiebre, dolor orofaríngeo, nasofaringitis, astenia, estreñimiento y náuseas se produjeron en más del 8% de los pacientes pediátricos y adultos.

G&H ¿Hay algunas consideraciones especiales que deben tenerse en cuenta en el manejo de pacientes con Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal?

SH El mayor problema es que se debe ser consciente de los órganos y sistemas orgánicos que pueden estar involucrados con la enfermedad (el hígado, el corazón, el bazo y el tracto gastrointestinal). Los médicos deben tener una conversación con sus pacientes sobre las complicaciones que puedan surgir en los órganos como resultado de la acumulación de ésteres de colesterol. Por ejemplo, los pacientes adultos se les debe preguntar si tienen algún síntoma gastrointestinal o afecciones cardiovasculares, tales como falta de aliento o dolor en el pecho, y deben someterse a un examen físico completo en el que el médico buscará indicios de la enfermedad hepática en fase terminal, hepatomegalia, esplenomegalia, o ictericia.

G&H ¿Cuáles son las necesidades no cubiertas?

SH Lo más importante que no está cubierto es tomar conciencia de la enfermedad. Es importante encontrar e identificar a estos pacientes porque cuanto antes se empiecen a controlar, mejor van a estar antes de iniciar el tratamiento y el manejo de las complicaciones que puedan tener en relación con la enfermedad subyacente. Muchos médicos no están familiarizados con la Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal y no la tienen en consideración cuando visitan a un paciente con hígado graso, colesterol LDL elevado, o transaminasas elevadas.

G&H ¿Cuáles son los próximos pasos en la investigación?

SH Los próximos pasos son para afinar en la verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad y para determinar cómo se ve alterada la historia natural de la enfermedad con la utilización de la terapia de reemplazo enzimático.